

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-082162

(43)Date of publication of application : 28.03.1995

(51)Int.Cl.

A61K 35/60

A61K 35/60

A61K 7/00

A61K 7/48

A61K 7/50

(21)Application number : 05-226249

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC
TSUJI KUNIO

(22)Date of filing : 10.09.1993

(72)Inventor : HIROSE TAKU
INAOKA YASUNORI
KENJO MASARU
KANAZAWA HIDEKO
HIRAI YOSHIKAZU
TSUJI KUNIO

(54) DERMATIC AGENT FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a dermatic agent for external use exhibiting excellent action to repair the damaged skin and having excellent safety and oxidation stability.

CONSTITUTION: An external dermatic agent is incorporated with a hydrogenated triglyceride of fish liver oil, e.g. hydrogenation product of a triglyceride of cod liver oil or shark liver oil.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

18.08.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-82162

(43) 公開日 平成7年(1995)3月28日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/60	1 0 1	7431-4C		
	ADA	7431-4C		
7/00	K			
7/48	C			

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-226249

(22) 出願日 平成5年(1993)9月10日

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社
静岡県静岡市弥生町6番48号

(71) 出願人 593030358

辻 邦郎
静岡県静岡市池田1375-11

(72) 発明者 廣瀬 卓

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 稲岡 靖規

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社中央研究所内

(74) 代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【目的】 皮膚損傷を修復する作用に優れ、かつ安全性、酸化安定性にも優れた皮膚外用剤を提供する。

【構成】 皮膚外用剤に、魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物、例えばタラ肝油、サメ肝油中のトリグリセリドの水素添加物を配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物を有効成分として含有する皮膚外用剤。

【請求項 2】 前記魚類肝油が、タラ肝油、サメ肝油から選ばれることを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 3】 前記魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物の含有量が、外用剤全量に対して 1~10 重量%であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明は、皮膚外用剤に関し、詳しくは、皮膚の損傷を治療するための皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚の損傷を治癒する物質は、古来より数多く開発されてきたが、そのほとんどが殺菌剤や抗生物質によるものであった。これらの物質の損傷治癒の根本的なメカニズムは、損傷部位の病原微生物を攻撃して化膿を防ぐというもので、積極的に損傷部位に働きかけてその部分の修復を促すというものではなかった。そこで、皮膚の損傷部分の修復に直接関与し、損傷を治療する物質の開発が望まれていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記観点からなされたものであり、皮膚損傷の修復作用に優れ、かつ安全性、酸化安定性にも優れた皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物が、皮膚損傷を十分に修復し、かつ安全で、酸化安定性にも優れることを見出し本発明を完成するに至った。

【0005】 すなわち本発明は、魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物を有効成分として含有する皮膚外用剤である。以下、本発明を詳細に説明する。

【0006】

<1> 魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物

本発明に用いる魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物は、魚類の肝油由来のトリグリセリドに、通常の方法で水素を添加することによって得られる。

【0007】 魚類肝油の種類としては、特に限定されないが、海産魚類由来の肝油が好ましく、例えば、サメ、エイ、ギンザメ類等の軟骨魚類や、サケ、イワシ、タイ、タラ類等の硬骨魚類由来の肝油等が挙げられるが、ジンベエザメ、ヨシキリザメ等のサメ類から得られるサメ肝油、マダラ、スケトウダラ、ギンダラ等のタラ類から得られるタラ肝油が、本発明においては特に好まし

い。これらの肝油は、上記魚類の肝臓から、圧搾のような物理的方法や、ヘキサン、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出する方法を用いて分離して得られる。また、市販されているものを使用してもよい。

【0008】 この肝油から、本発明に必要なトリグリセリドを分離するには、カラムクロマトグラフィーや、分枝蒸留などの方法を用いることができる。更に、得られたトリグリセリドに高圧接触還元などの通常の方法を用いて、水素を添加することにより本発明に用いる魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物が得られる。

【0009】 <2> 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上記魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物の 1 種又は 2 種以上を全量に対して 1~10 重量%配合したものである。配合量が 1 重量%未満であると皮膚損傷を修復する作用は十分でなく、また、配合量が 10 重量%を越えても効果は頭打ちとなり経済的でない。

【0010】 本発明の皮膚外用剤の剤型は特に限定されるものではないが、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の通常皮膚外用剤として用いているものが挙げられる。

【0011】 また、本発明の皮膚外用剤には、上記魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物の他に、皮膚外用剤に一般に用いられている各種成分、すなわち、水性成分、油性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、色剤、香料、防腐剤、抗酸化剤、pH 調整剤、キレート剤、あるいは紫外線防御剤、抗炎症剤、ホルモン類、核酸類、各種ビタミン等を配合することができる。

【0012】

【作用】 本発明の皮膚外用剤の有効成分である魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物は、抗生物作用、殺菌作用によらない皮膚損傷治癒効果をもつ物質であり、皮膚損傷部位に積極的に働いて、損傷した皮膚組織を修復する作用を有する。

【0013】

【実施例】 以下に、本発明の実施例を説明する。はじめに、本発明の実施例に用いる魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物の製造例を以下に示す。

【0014】

【製造例 1】 ジンベエザメより抽出した新鮮な肝臓 200 g を水 100 ml と共にホモジナイズした後、クロロホルム 300 ml を加えよく振盪した。この溶液からクロロホルム相を取り出し、濾過した後、減圧濃縮した。得られた濃縮液をシリカゲルクロマトグラフィーで、n-ヘキサン：ベンゼン=6：5 の溶出溶媒を用いて精製し 14.7 g のジンベエザメ肝油トリグリセリドを得た。このジンベエザメ肝油トリグリセリドの IR を測定したところ 1730 cm^{-1} にカルボニル基の吸収が確認された。得られたトリグリセリドの 10 g を高圧の接触還元に付し、10.3 g のジンベエザメ肝油トリグリセ

リドの水素添加物を得た。

【0015】

【製造例2】タラより摘出した新鮮な肝臓300gに水200mlを加え、ホモジナイズした後、これにクロロホルム300mlを加えよく振盪した。この溶液からクロロホルム相を取り出し、濾過した後、減圧濃縮した。得られた濃縮液をシリカゲルクロマトグラフィーで、 n -ヘキサン：ベンゼン＝6：5の溶出溶媒を用いて精製し、51.8gのタラ肝油トリグリセリドを得た。このタラ肝油トリグリセリドのIRを測定したところ 1730 cm^{-1} にカルボニル基の吸収が確認された。得られたトリグリセリド20gを高圧の接触還元に付し、20.4gのタラ肝油トリグリセリドの水素添加物を得た。

【0016】＜水素添加トリグリセリドの評価＞上記製造例1、2で得られた水素添加トリグリセリドを用いて、ストリッピング皮膚損傷治癒試験、急性毒性試験及び酸化安定性試験を行った。

【0017】(1) ストリッピング皮膚損傷治癒試験

	著しい治癒	治癒	変化なし
製造例1の水素添加トリグリセリド	2	8	0
ジンベエザメ肝油トリグリセリド	4	6	0
ジンベエザメ肝油	0	6	4
オリーブ油	1	8	1
グリセリルトリステアレート	1	7	2

【0020】(2) 急性毒性試験

体重25～30gの5週齢雄ICRマウス2群に、製造例1、2の水素添加トリグリセリドを同量の大豆油と混和させてそれぞれ経口投与し、投与後14日目に生死を判定した。なお、最大の投与量は 2000 mg/kg とした。製造例1、2のいずれの水素添加トリグリセリドを投与されたマウスも、最大投与量でも死亡例を認めなかった。

【0021】体重25～30gの5週齢雄ICRマウス2群に、製造例1、2の水素添加トリグリセリドを0.1%のカルボキシメチルセルロースを含む生理食塩水に分散させてそれぞれ経口投与し、急性毒性値を求めた。最大投与量は、 5000 mg/kg としたが、最大投与

製造例1の水素添加トリグリセリドと水とPOE(20)硬化ヒマシ油を50：45：5の重量比で混合し、乳化して試験液を調製した。比較のために、これと同様に、製造例1の水素添加トリグリセリドの代わりにジンベエザメ肝油トリグリセリド、ジンベエザメ肝油、オリーブ油、グリセリルトリステアートを配合した4種類の試験液を調製した。

【0018】1群10匹づつ5群のハートレイ系白色種雌モルモット(体重300～350g)の全てについて、背部を $3\times 5\text{ cm}$ 剃毛した後、ガムテープで5回ストリッピングして皮膚に損傷を負わせた。その後、各群のモルモットの皮膚損傷部位に、上記各試験液の0.05mlづつを、注射器を用いて塗布した。塗布後72時間の損傷の程度を肉眼で観察し、塗布前の肉眼観察の様子と比較した。結果を、匹数で表1に示す。

【0019】

【表1】

量でも死亡例を認めなかった。なお、生死の判定は投与後14日目に行った。

【0022】(3) 酸化安定性試験

試料として製造例1の水素添加トリグリセリドの1gを、半径5cm高さ1cmのシャーレにとり、開放系のまま 40°C の孵卵器に入れた。1カ月後、孵卵器よりシャーレを取り出し、TBA法により試料の過酸化価を測定した。比較のため、ジンベエザメ肝油、ジンベエザメ肝油トリグリセリドに関しても同様の試験を行った。結果を表2に示す。

【0023】

【表2】

	過酸化価
製造例1の水素添加トリグリセリド	6
ジンベエザメ肝油トリグリセリド	32
ジンベエザメ肝油	47

以上の結果から明らかなように、本発明の皮膚外用剤の有効成分となる魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物は、魚類肝油中トリグリセリド、魚類肝油、オリーブ

油、グリセリルトリステアレートに比べ、皮膚損傷修復作用、酸化安定性、の両面からみて優れているとともに、安全性も高い。

【0024】次に、上記製造例で得られた魚類肝油中トリグリセリドの水素添加物を配合した本発明の実施例を説明する。なお、以下に用いる配合量は全て重量部とする。

【0025】

【実施例 1】 クリーム

表 3 の B 成分を 80℃ に加熱、溶解させ、これを、同じ温度に加熱、溶解した A 成分に攪拌しながら加えて乳化した。これに C 成分を加え、攪拌しながら冷却してクリームを製造した。

【0026】

【表 3】

成 分		配 合 量
A	ウィテップソル E 75	4.0
	ワセリン	5.5
	マイクロクリスタリンワックス	5.5
	セタノール	1.5
	流動パラフィン	41.0
	ソルビタンモノステアレート	3.0
	POE(20)ソルビタンモノステアレート	3.7
	ビーズワックス	1.3
	製造例 1 の水素添加トリグリセリド	1.5
B	プロピレングリコール	9.0
	デヒドロ酢酸ナトリウム	0.1
	精製水	22.9
C	香料	1.0

【0027】

【実施例 2】 クリーム

表 4 の B 成分を 80℃ に加熱、溶解させ、これを、同じ温度に加熱、溶解した A 成分に攪拌しながら徐々に加え

て乳化した。これに C 成分を加え、攪拌しながら冷却してクリームを製造した。

【0028】

【表 4】

成 分		配 合 量
A	セタノール	0.8
	ウィテップソル E 75	4.6
	流動パラフィン	14.0
	ワセリン	4.5
	ステアリン酸	2.0
	ソルビタンモノステアレート	1.5
	POE(20)ソルビタンモノステアレート	2.0
	合成鯨ロウ	4.5
	製造例 2 の水素添加トリグリセリド	9.0
	ブチルバラベン	0.1
B	エタノール	0.6
	プロピレングリコール	9.4
	メチルバラベン	0.2
	精製水	46.09
	水酸化カリウム	0.16
C	香料	0.5
	ヒピテングルコネート	0.05

【0029】

【実施例 3】 乳液

表 5 の B 成分を 80℃ に加熱、溶解させ、これを、同じ温度に加熱、溶解した A 成分に攪拌しながら徐々に加え、更に、これに、やはり 80℃ に加熱溶解した C 成分

を徐々に加え粗乳化した後、ホモミキサーで乳化した。

これを、攪拌しながら冷却して乳液を製造した。

【0030】

【表 5】

成 分		配 合 量
A	セタノール	1.0
	スクワラン	4.0
	パルミチン酸	0.8
	POE (25) ステアレート	2.2
	グリセリルモノステアレート	0.5
	合成鯨ロウ	2.5
	ブチルバラベン	0.1
	製造例 1 の水素添加トリグリセリド	5.0
B	プロピレングリコール	10.0
	水酸化カリウム	0.2
	メチルバラベン	0.2
	精製水	55.5
C	カルボキシビニルポリマー	0.2
	精製水	17.8

【0031】

【実施例 4】 乳液

表 6 の B 成分を 80℃ に加熱、溶解させ、これを、同じ温度に加熱、溶解した A 成分に攪拌しながら徐々に加

え、更に、これに、やはり 80℃ に加熱溶解した C 成分を徐々に加え粗乳化した。得られた粗乳化物に、D 成分を加え、ホモミキサーで均一に乳化した後、撹拌しながら

冷却して乳液を製造した。

【0032】

【表 6】

成 分		配 合 量
A	パチルアルコール	5.0
	パチルモノステアレート	1.0
	ワセリン	2.0
	流動パラフィン	7.0
	ソルビタンモノステアレート	1.5
	POE(20)ソルビタンモノステアレート	3.0
	製造例 2 の水素添加トリグリセリド	1.0
	ブチルバラベン	0.1
B	プロピレングリコール	5.0
	ポリエチレングリコール 400	3.0
	トリエタノールアミン	0.3
	メチルバラベン	0.3
	精製水	55.0
C	カルボキシビニルポリマー	0.2
	精製水	15.45
D	ヒビテングルコネート	0.05
	香料	0.1

【0033】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、皮膚損傷を修復

する作用に優れ、かつ安全性、酸化安定性の面でも優れている。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 7/50

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 見城 勝

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ化成工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 金澤 英子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ化成工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 平井 義和

神奈川県横浜市神奈川区高島台 27-1 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72) 発明者 辻 邦郎

静岡県静岡市池田 1375-11